



**FACULDADE DE DESPORTO**  
**UNIVERSIDADE DO PORTO**

**Repercussão do exercício crónico em componentes da síndrome  
metabólica em doentes coronários do sexo masculino**

**Francisco Lemos Coutinho**

**Porto – Setembro 2017**





Dissertação apresentada às provas para obtenção do grau de Mestre em Atividade Física e Saúde, nos termos do Decreto-Lei nº 74/2006, de 24 de março, orientada pelo Professor Doutor José Manuel Fernandes Oliveira.

Dissertation presented to the tests to obtain the Master's degree in Physical Activity and Health, under the terms of Decree-Law no. 74/2006, of 24 March, guided by teacher Dr. José Manuel Fernandes Oliveira.

**Francisco Lemos Coutinho**

**Porto – Setembro 2017**

Coutinho, F.C. (2017). *Repercussão do exercício crónico em componentes da síndrome metabólica em doentes coronários do sexo masculino*. Porto: Dissertação de mestrado apresentada à Faculdade de Desporto da Universidade do Porto.

PALAVRAS-CHAVE: REABILITAÇÃO CARDÍACA, ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO, FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS, EXERCÍCIO.

Dedico este trabalho aos meus pais.



## **Agradecimentos**

Ao professor José Oliveira pela sua orientação e supervisão. Agradeço toda a ajuda que foi fundamental para a elaboração deste trabalho.

Aos meus pais por me transmitirem valores como educação e trabalho. Sem o seu apoio nada disto seria possível.

À minha irmã pela preocupação e dedicação para comigo.

Ao professor André Seabra pela ajuda na análise estatística.

A todos os professores que contribuíram para a minha formação ao longo do meu percurso académico.

## Índice Geral

Índice de tabelas .....	X
Resumo .....	XII
Abstract .....	XIV
Capítulo I – Introdução .....	1
Capítulo II – Revisão da literatura .....	8
Síndrome metabólica: definição e critérios de diagnóstico .....	10
Fisiopatologia da síndrome metabólica .....	13
Prevalência da síndrome metabólica .....	13
Componentes da síndrome metabólica .....	14
Obesidade abdominal .....	14
Hipertensão arterial .....	16
Dislipidemia.....	17
Hiperglicemia .....	18
Papel do exercício físico na prevenção das componentes da síndrome metabólica .....	20
Capítulo III – Metodologia .....	22
Desenho do estudo, aleatorização e implementação .....	24
Avaliações .....	24
Antropometria .....	24
Aptidão cardiorespiratória .....	25
Hemodinâmica de repouso .....	25
Perfil lipídico e metabólico.....	26
Programa de reabilitação cardíaca.....	26
Análise estatística .....	27
Capítulo IV – Resultados .....	29
Capítulo V – Discussão .....	37
Limitações.....	41



Capítulo VI – Conclusão .....	44
Capítulo VII – Bibliografia.....	48

## **Índice de tabelas**

Tabela 1 - Indicadores e critérios usados para o diagnóstico da SM. .... 12

Tabela 2 – Caracterização da amostra e das suas características clínicas. .... 31

Tabela 3 – Principais resultados das medidas das variáveis antropométricas, de composição corporal, de aptidão cardiorrespiratória e hemodinâmicas. .... 34

.



## Resumo

A síndrome metabólica é uma agregação de fatores de risco independentes que resultam num aumento exponencial da probabilidade de desenvolver doenças cardiovasculares, diabetes tipo 2 e de morrer prematuramente. Assim, o objetivo do estudo foi avaliar o efeito de um programa de reabilitação cardíaca baseado em exercício físico durante 8 semanas, nas componentes da síndrome metabólica em indivíduos com doença das artérias coronárias do sexo masculino. Neste estudo, 75 indivíduos foram randomizados para um grupo de exercício ou para um grupo de controlo 4 semanas após enfarte agudo do miocárdio. O programa de reabilitação consistiu em 8 semanas de exercício aeróbio a 70-85% da frequência cardíaca máxima, 3 vezes por semana, para além dos cuidados médicos e aconselhamento habituais. Tanto no início como no final do estudo foram avaliadas medidas antropométricas e de composição corporal, medidas de capacidade funcional, características hemodinâmicas e perfil lipídico e metabólico. Em comparação ao grupo de controlo, os indivíduos do grupo de exercício aumentaram significativamente a capacidade funcional [duração da prova de esforço ( $p=0.001$ ); MET ( $p=0.002$ )] e melhoraram significativamente o perfil lipídico [triglicérideos ( $p=0.034$ ); HDL ( $p=0.035$ )]. Em conclusão, os resultados do estudo sugerem que o programa de exercício foi parcialmente eficaz na prevenção das componentes da síndrome metabólica uma vez que possibilitou uma melhoria na capacidade funcional e no perfil lipídico.

**PALAVRAS-CHAVE:** REABILITAÇÃO CARDÍACA, ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO, FATORES DE RISCO CARDIOMETABÓLICOS, EXERCÍCIO.



## **Abstract**

Metabolic syndrome is an aggregation of independent risk factors that result in an exponential increase in the likelihood of developing cardiovascular disease, type 2 diabetes and premature death. Thus, the objective of the study was to evaluate the effect of a cardiac rehabilitation program based on physical exercise during 8 weeks in the components of the metabolic syndrome in individuals with coronary artery disease of the male sex. In this study, 75 subjects were randomized to either an exercise group or a control group 4 weeks after acute myocardial infarction. The rehabilitation program consisted of 8 weeks of aerobic exercise at 70-85% of maximal heart rate 3 times a week in addition to usual medical care and counseling. Both at the beginning and at the end of the study, anthropometric and body composition measures, measures of functional capacity, hemodynamic characteristics and lipid and metabolic profile were evaluated. Compared to the control group, subjects in the exercise group significantly increased functional capacity [duration of exercise test ( $p = 0.001$ ); MET ( $p = 0.002$ )] and significantly improved the lipid profile [triglycerides ( $p = 0.034$ ); HDL ( $p = 0.035$ )]. In conclusion, the results of the study suggest that the exercise program was partially effective in preventing the components of the metabolic syndrome since it enabled an improvement in the functional capacity and lipid profile.

**KEY-WORDS:** CARDIAC REHABILITATION, ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION, CARDIOMETABOLIC RISK FACTOS, EXERCISE.



## **Lista de abreviaturas**

AF – Atividade Física

AGL – Ácidos gordos livres

AHA/NHLBI – American Heart Association/National Heart, Lung e Blood Institute

DCV – Doenças cardiovasculares

DT2 – Diabetes tipo 2

GC – Grupo de controlo

GE – Grupo de exercício

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

IDF – International Diabetes Federation

IMC – Índice de massa corporal

LDL – Lipoproteína de baixa densidade

MET – Equivalente metabólico

NCEP–ATP III – National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III

PCr – Proteína c reativa

RAAS – Sistema renina-angiotensina-aldosterona

RI – Resistência à insulina

SM – Síndrome Metabólica

TRLs – Triglicerídeos

VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade





## **Capítulo I – Introdução**



As doenças cardiovasculares (DCV) permanecem como a principal causa de mortalidade em todo mundo. Estima-se que 17.7 milhões de pessoas morreram, em 2015, devido a DCV, o que representa cerca de 31% de todas as mortes a nível global (WHO, 2017).

Anualmente, as DCV são a causa de 3.9 milhões de mortes na Europa e mais de 1.8 milhões de mortes no espaço geográfico da União Europeia (UE), representando 45% de todas as mortes na Europa e 37% na UE (Wilkins et al., 2017).

Em Portugal, as DCV são igualmente uma das principais causas de mortalidade, principalmente a doença coronária, com particular destaque para os acidentes cerebrovasculares e a doença cardíaca isquémica. Em 2014, os acidentes vasculares cerebrais isquémicos representaram cerca de 20 mil casos e 250 mil dias de internamento (Direção-Geral da Saúde, 2016).

Contudo, os dados dos registos das DCV permitem verificar uma tendência para o decréscimo da incidência. A mortalidade por doenças cardiovasculares está em queda na maioria dos países europeus, incluindo nos países da Europa Central e Oriental, que registaram aumentos consideráveis até o início do século XXI (Wilkins et al., 2017). Em Portugal, a mortalidade total por doenças do aparelho circulatório situou-se em 29.5%. No entanto, dados publicados em 2015, permitem verificar que comparados ao ano de 1988 se regista uma descida de 14.9% na mortalidade (Direção-Geral da Saúde, 2016). De fato, pela primeira vez, em Portugal, o peso relativo das doenças do aparelho circulatório na mortalidade total situou-se abaixo dos 30%, conforme reportado no relatório (Direção-Geral da Saúde, 2016).

O conhecimento acerca da fisiopatologia das doenças cardiovasculares tem evoluído consideravelmente. Para a maioria das doenças cardiovasculares, incluindo as cerebrovasculares e a doença cardíaca isquémica (angina e enfarte do miocárdio), a aterosclerose é a patologia subjacente.

A aterosclerose é uma patologia que afeta as paredes das artérias, ocorrendo sobretudo nas artérias de maior calibre, não se manifestando na

totalidade da árvore arterial, mas constituindo-se, essencialmente, por lesões focais em locais de maior suscetibilidade, como por exemplo, as zonas de maior tortuosidade e nos locais de ramificação das artérias (Ribeiro et al., 2009). Atualmente, a aterosclerose é entendida como um processo de disfunção endotelial e de inflamação crônica (Libby, Tabas, Fredman, & Fisher, 2014), desencadeada por fatores sistêmicos e locais (Ribeiro et al., 2009), resultando na remodelagem adversa da parede vascular, essencialmente pelo espessamento das túnicas íntima e média, alterações essas que resultam da expressão de moléculas de adesão celular na superfície da membrana luminal das células endoteliais, de infiltração e retenção na zona sub-endotelial de colesterol-LDL, células inflamatórias do sistema imune provenientes da circulação. A iniciação do processo aterosclerótico resulta em parte da retenção de lípidos (colesterol-LDL), da sua oxidação e modificação, desencadeando uma resposta inflamatória crônica, com consequência na ativação, diferenciação e proliferação de células inflamatórias e do sistema imune provenientes da circulação, na expressão de citocinas e quimocinas pró-inflamatórias e em actividade aumentada de proteases que degradam a matriz extracelular. Em consequência da persistência e progressão do processo aterosclerótico e da remodelagem da parede vascular pode ocorrer a formação de placas ateroscleróticas expansivas e/ou constrictivas, susceptíveis a rotura com ativação do sistema de coagulação, originando a trombose (Hansson, Libby, & Tabas, 2015; Ribeiro, Alves, Duarte, & Oliveira, 2010). As lesões ateroscleróticas podem causar estenose com isquemia distal, potencialmente fatal, ou podem provocar oclusões trombóticas nas artérias principais de condução para o coração, cérebro, membros inferiores e outros órgãos (Insull & MD, 2009).

A exposição a fatores de risco cardiovasculares, incluindo os de natureza cardiometabólica, são parcialmente responsáveis pela iniciação do processo aterosclerótico e da sua progressão, eventualmente até a estadios em que ocorre a manifestação clínica de sinais e sintomas das doenças cerebrovasculares e cardíaca isquémica (Smith, 2007).

Vários fatores de risco podem desencadear a iniciação e progressão do processo aterosclerótico através dos seus efeitos pró-inflamatórios. Existe evidência suficiente mostrando que independentemente da predisposição genética, o tabagismo, a hipertensão arterial, a obesidade, a dislipidemia e a diabetes mellitus, são fatores de risco independentes para as doenças cardiovasculares resultantes da aterosclerose (Insull & MD, 2009). A agregação de fatores de risco cardiovasculares, tem consequências prognósticas traduzidas por risco de morbilidade e mortalidade aumentadas, quando se compara ao risco de cada um deles isoladamente (Smith, 2007).

A síndrome metabólica (SM) é um exemplo de agregação de fatores de risco independentes que coexistem num indivíduo, com elevada repercussão na morbilidade cardiovascular, a nível mundial, mas também em Portugal.

Raposo et al. (2017), no estudo PORMETS, descreveram a prevalência da síndrome metabólica em Portugal, reportando que a mesma varia entre 32.7% e 45,9% em função do critério de classificação usado (ATP III;HARM2009; IDF) (Raposo, Severo, Barros, & Santos, 2017).

A SM e as suas componentes estão fortemente relacionados com o risco cardiovascular, já que está associada ao aumento da resistência à insulina (RI) e à diabetes, que são eles próprios fatores de risco *major*, afetando um grande número de indivíduos, sendo, por isso, uma preocupação de saúde pública.

Uma das manifestações clínicas das DCV, em particular da doença das artérias coronárias, é a doença cardíaca isquémica, nomeadamente o enfarte agudo do miocárdio. O tratamento de pacientes com história de enfarte agudo do miocárdio, após alta hospitalar, incluiu o tratamento dos pacientes em ambulatório, procurando-se reabilitar as funções cardíacas e hemodinâmica, controlar os fatores de risco cardiovasculares, melhorar a aptidão física e o bem-estar psicológico (Servey & Stephens, 2016).

A reabilitação cardíaca e a prevenção secundária da recorrência da doença, é, então, o processo de intervenção que visa o tratamento de doentes coronários com história de enfarte agudo do miocárdio, que através da educação e

informação, acerca da doença, dos seus fatores de risco e da forma de os controlar, incluiu, ainda, a terapêutica farmacológica, o aconselhamento e intervenção nos hábitos alimentares e na gestão do stress emocional e psicológico, bem como, não menos importante, a realização de exercício físico e a adoção de estilo de vida ativo pelo aumento da atividade física e diminuição dos comportamentos sedentários (Chew et al.; Turk-Adawi, Sarrafzadegan, & Grace, 2014). De fato, é sabido que os estilos de vida ativos e o exercício físico têm um efeito cardioprotetor e estão associados à redução da mortalidade e morbilidade de causa cardiovascular (Anderson et al., 2016).

Para além disso, o exercício físico regular, para além de melhorar a aptidão física relacionada com a saúde (cardiorrespiratória, muscular e composição corporal), é também uma estratégia não farmacológica para o controlo de fatores de risco cardiovasculares (Ribeiro et al., 2010).

Com base no anteriormente exposto, a presente dissertação e o estudo que a suporta teve como objetivo avaliar a repercussão do exercício físico na prevenção secundária das componentes da síndrome metabólica em pacientes do sexo masculino, com doença das artérias coronárias e história de enfarte agudo do miocárdio.





## **Capítulo II – Revisão da Literatura**



### **Síndrome metabólica: definição e critérios de diagnóstico**

A SM tornou-se um problema de saúde pública, devido à sua enorme prevalência. A SM é caracterizada pela agregação de fatores de risco, normalmente associados à RI e à obesidade, com a particularidade de a distribuição de gordura se localizar de forma mais acentuada na região abdominal, refletindo não apenas o excesso de tecido adiposo subcutâneo mas também de gordura visceral. Estes fatores de risco estão interligados por aspectos bioquímicos, fisiológicos, clínicos e metabólicos, e aumentam diretamente o risco de desenvolver diabetes tipo II (DT2) e DCV. A SM pode variar de incidência em diferentes populações de acordo com a etnia, idade, gênero e região (urbana ou rural), e de acordo com o critério utilizado para o diagnóstico (Barbalho et al., 2015).

Apesar do reconhecimento, por parte da comunidade médica, que a obesidade e as consequentes complicações médicas, incluindo a SM, merecem mais atenção, não existe ainda consenso acerca dos critérios a usar no diagnóstico da SM. Apesar da ausência de consenso relativamente aos critérios de diagnóstico, foi possível chegar a consenso em relação às componentes integrantes da SM (Alberti et al., 2009). A primeira definição da SM foi proposta em 1998 por um grupo de consulta sobre a definição de diabetes para a Organização Mundial de Saúde (OMS). Este grupo enfatizou a RI como o principal fator de risco subjacente e considerou a RI como o indicador necessário para o estabelecimento do diagnóstico da SM. Um diagnóstico da síndrome pelos critérios da OMS poderia, assim, ser feito com base em vários marcadores de resistência à insulina mais 2 fatores de risco adicionais, incluindo obesidade, hipertensão arterial (HTA), concentrações elevadas de triglicerídeos plasmáticos, níveis reduzidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) ou microalbuminúria. Pacientes com DT2 não foram excluídos do diagnóstico. Os outros critérios principais surgiram do National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) em 2001. Os critérios da NCEP-ATP III não incluem a RI. Além disso, nenhum fator foi necessário para o diagnóstico,

mas, em vez disso, o NCEP-ATP III considerou a presença de 3 dos seguintes 5 fatores a base para o estabelecimento do diagnóstico: obesidade abdominal (altamente correlacionada com a RI), concentrações elevadas de triglicerídeos plasmáticos, níveis reduzidos de colesterol-HDL, HTA e glicemia de jejum elevada ou DT2. Na ausência de DCV ou diabetes, a SM é um preditor dessas condições. Uma vez que a DCV ou diabetes se desenvolve, a SM está frequentemente presente e o número de componentes da SM contribui para a progressão e risco da doença. Em 2005, a International Diabetes Federation (IDF) e a American Heart Association/National Heart, Lung e Blood Institute (AHA/NHLBI) tentaram conciliar as diferentes definições clínicas. Apesar deste esforço, as diferentes recomendações revelaram diferenças relacionadas com o perímetro da cintura (obesidade abdominal). A IDF descartou o requisito da OMS relativamente à RI, mas selecionou a obesidade abdominal como 1 dos 5 fatores necessários no diagnóstico da SM, com especial ênfase no perímetro da cintura como uma ferramenta de triagem simples; Os restantes critérios eram essencialmente idênticos aos utilizados pelo NCEP-ATP III. A AHA/NHLBI modificou ligeiramente os critérios NCEP-ATP III, mas não incluiu a obesidade abdominal como fator de risco de diagnóstico. Os 4 fatores de risco restantes foram idênticos aos da IDF. Além disso, não houve acordo sobre a definição de obesidade abdominal entre a IDF e a AHA/NHLBI em relação a valores de corte. A IDF recomendou que o limiar para o perímetro da cintura para definir a obesidade abdominal em pessoas de origem europeia deveria ser de 94cm para homens e 80cm para mulheres; a AHA/NHLBI, em contraste, utilizou valores de 102cm e 88cm, para o sexo masculino e feminino, respetivamente. Os valores referidos anteriormente em relação ao perímetro abdominal estão de acordo com as definições de obesidade abdominal encontradas nas diretrizes de obesidade dos Institutos Nacionais de Saúde, o que equivale a um índice de massa corporal (IMC) de aproximadamente 30 kg/m<sup>2</sup> em homens. Os valores da IDF estão mais próximos de um IMC de 25 kg/m<sup>2</sup> em homens. As diferentes instituições concordaram que a obesidade abdominal não deve ser um pré-requisito para o diagnóstico, mas que é um dos 5

critérios, de modo a que a presença de 3 dos 5 fatores de risco constituísse um diagnóstico de SM (Alberti et al., 2009).

Tabela 1 - Indicadores e critérios usados para o diagnóstico da SM.

	WHO (1998)	NCEP - ATP III (2001)	IDF (2005)	AHA/NHLBI (2004)	IDF e AHA/NHLBI
Crítérios de diagnóstico Resistência à insulina	DT2 ou glicemia em jejum > 100mg/dl ou tolerância à glicose diminuída + 2 fatores seguintes	Sem relevância + 3 fatores seguintes	Sem relevância	Sem relevância + 3 fatores seguintes	Sem relevância + 3 fatores seguintes
Índices antropométricos	Rácio cintura/anca: >0.9 em homens >0.85 em mulheres Ou IMC >30kg/m <sup>2</sup>	Perímetro da cintura: >102cm em homens >88cm em mulheres	Perímetro da cintura (varia entre etnias) para os europeus: >94 cm nos homens >80 cm nas mulheres ou IMC >30kg/m <sup>2</sup> + 2 fatores seguintes	Perímetro da cintura: >102cm em homens >88cm em mulheres	Perímetro da cintura elevado (varia entre etnias)
Lípidos	Triglicerídeos: ≥150mg/dl e/ou HDL: <40mg/dl em homens <50mg/dl em mulheres	Triglicerídeos: ≥150mg/dl e/ou HDL: <40mg/dl em homens <50mg/dl em mulheres	Triglicerídeos: ≥150mg/dl e/ou HDL: <40mg/dl em homens <50mg/dl em mulheres	Triglicerídeos: ≥150mg/dl e/ou HDL: <40mg/dl em homens <50mg/dl em mulheres	Triglicerídeos: ≥150mg/dl e/ou HDL: <40mg/dl em homens <50mg/dl em mulheres
Pressão arterial	Tensão arterial ≥140/90mg/dl	Tensão arterial ≥135/85mg/dl	Tensão arterial ≥135/85mg/dl	Tensão arterial ≥135/85mg/dl	Tensão arterial ≥135/85mg/dl
Glucose	DT2 ou glicemia em jejum >100mg/dl ou tolerância à glicose diminuída	Glicemia em jejum ≥110mg/dl	Glicemia em jejum ≥100mg/dl	Glicemia em jejum ≥100mg/dl	Glicemia em jejum ≥100mg/dl
Outros	Microalbuminúria: taxa de secreção de albumina urinária ≥20 µg/min ou relação albumina creatinina ≥30 mg/g				

## **Fisiopatologia da síndrome metabólica**

A resistência à insulina e obesidade central, são reconhecidos como os principais fatores envolvidos na fisiopatologia da SM, contribuindo para a elevação da pressão arterial, que promove, posteriormente, dano vascular no tecido cardíaco, renal e cerebral. A resistência à insulina e a hiperinsulinemia induzem a elevação da pressão arterial pela ativação do sistema nervoso simpático mediada pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona com consequente retenção de sódio e expansão do volume, disfunção endotelial e alteração na função renal. O tecido adiposo, englobando a gordura visceral, e a gordura subcutânea, representa um órgão metabolicamente ativo, fortemente relacionado à sensibilidade à insulina. Sendo um tecido biologicamente ativo, secreta várias adipocitocinas que estão implicadas em processos inflamatórios, na disfunção endotelial, aterogênese com consequência no desenvolvimento de HTA (Duvnjak, Bulum, & Metelko, 2008).

## **Prevalência da síndrome metabólica**

A prevalência mundial da SM varia de <10% a 84%, dependendo da região, ambiente urbano ou rural, composição (sexo, idade, raça e etnia) da população estudada e dos critérios de diagnóstico utilizados (Kaur, 2014). Estima-se que cerca de 20-25% da população adulta mundial sofre de SM e, em comparação com pessoas sem SM, têm uma probabilidade duas vezes maior de morrer prematuramente, três vezes maior de sofrer um ataque cardíaco ou um acidente vascular cerebral e cinco vezes maior de desenvolver DT2 (IDF, 2006). Estima-se que um quarto da população europeia adulta tem SM. Contudo, a prevalência varia de acordo com os locais geográficos e com as diferentes faixas etárias estudados (Kelli, Kassas, & Lattouf, 2015). Em Portugal, a prevalência da SM varia de 32% a 64% dependendo dos critérios de diagnóstico utilizados (Raposo et al., 2017).

## **Componentes da síndrome metabólica**

### **Obesidade abdominal**

A obesidade abdominal também conhecida como obesidade central ou visceral é uma das principais características da SM. Existe uma forte relação entre a gordura visceral (fenótipo da obesidade andróide), a RI e a DT2. Além disso, a obesidade abdominal está associada ao risco de desenvolver DCV. As pessoas com elevado perímetro de cintura têm um risco mais elevado de manifestação clínica de DCV, quando comparadas a pessoas com perímetro de cintura menor ou com distribuição de gordura mais dispersa por outras regiões corporais (Saleh, 2015).

O tecido adiposo é composto por adipócitos, pré-adipócitos estromados, células imunes e endotélio, e pode responder de forma rápida e dinâmica às alterações do excesso de nutrientes através da hipertrofia e hiperplasia de adipócitos. Com a obesidade e o progressivo crescimento dos adipócitos, o suporte sanguíneo aos adipócitos pode ser reduzido com consequente hipoxia. A hipoxia está fortemente relacionada com a necrose e a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, o que provoca um excesso de produção de metabolitos biologicamente ativos conhecidos como adipocitocinas, que incluem glicerol, ácidos gordos livres (AGL), mediadores pró-inflamatórios tais como o fator de necrose tumoral alfa, interleucina-6 e inibidor do ativador do plasminogénio-1. Em consequência, desenvolve-se um processo inflamatório local no tecido adiposo, mas a entrada em circulação das adipocitocinas desencadeia uma resposta inflamatória sistémica, com aumento da síntese de marcadores inflamatórios de fase aguda [proteína C-reativa (PCr)], que no seu conjunto estão associados ao desenvolvimento de comorbidades relacionadas com a obesidade. O tecido adiposo e as adipocitocinas têm um efeito endócrino, autócrino e parácrino mediando múltiplos processos, incluindo aqueles que regulam a sensibilidade à insulina, o stress oxidativo, o metabolismo energético, a coagulação sanguínea e as respostas inflamatórias, que subjazem à iniciação e progressão da

aterosclerose, à suscetibilidade de formação de ateromas e de fragilização e ruptura de placas ateroscleróticas e à aterotrombose (Kaur, 2014).

Recentemente, níveis elevados de PCr no plasma foram considerados como preditores independentes de doença arterial coronária (Gomes et al., 2010).

A exposição aguda do músculo esquelético a níveis elevados de AGL induz resistência à insulina (Després, 2006), sendo por isso considerado um fator de risco para o desenvolvimento da DT2, e do aumento do risco cardiovascular (Mathew, Tay, & Cusi, 2010).

O tecido adiposo visceral, anatomicamente ligado à veia porta, pode expor o fígado aos AGL e pode prejudicar a homeostase da glicose-insulina. Esta exposição diminui a degradação da insulina hepática e reduz a utilização da glicose periférica em pessoas obesas que se tornam mais propícias a desenvolver RI, DM2 e DCV (Saleh, 2015).

A obesidade está associada à HTA, uma vez que o processo inflamatório subjacente conduz à ativação de células endoteliais com expressão aumentada de células de adesão, à diminuição da síntese e biodisponibilidade de substâncias com ação vasodilatadora como o óxido nítrico e a prostaciclina, e ao aumento de substâncias com ação vasoconstritora (endotelina-1), resultando no aumento do tônus das células musculares lisas da túnica média nas artérias de condução, ao aumento da rigidez arterial e consequente aumento da resistência ao fluxo (Ribeiro et al., 2009). Como resposta adaptativa compensatória para manter o aumento do débito cardíaco, a frequência cardíaca aumenta, resultando essa sobrecarga em hipertrofia ventricular cardíaca. Progressivamente, perante situação persistente de hipertensão com aumento da rigidez ventricular e da tensão passiva aumentada durante o relaxamento ventricular, poderá ocorrer disfunção diastólica (Lim, Jackson, Sata, & Head, 2017; Reho & Rahmouni, 2017). Adicionalmente, a acumulação de lipídios nos cardiomiócitos pode desencadear apoptose e disfunção sistólica conduzindo à insuficiência cardíaca (Zahorska-Markiewicz, 2006).



## Hipertensão arterial

A HTA é uma elevação crônica da pressão arterial que, a longo prazo, causa lesão em órgão alvo, resultando em aumento da morbidade e mortalidade. A pressão arterial é o produto do débito cardíaco e da resistência vascular sistêmica. Normalmente, os pacientes com HTA têm um aumento do débito cardíaco, um aumento da resistência vascular sistêmica ou ambos. Na faixa etária mais jovem, o débito cardíaco é frequentemente elevado, enquanto que em pacientes idosos o aumento na resistência vascular sistêmica e o aumento da rigidez dos vasos desempenham um papel dominante (Foëx & Sear, 2004).

Geralmente, a HTA duplica o risco de contrair uma DCV e acelera significativamente o desenvolvimento da aterosclerose. A pressão arterial desempenha um papel crucial no processo aterosclerótico. A aterosclerose manifesta-se muito raramente em partes de circulação com pressão arterial baixa, por exemplo, em artérias ou veias pulmonares (Spinar, 2012).

As consequências da HTA no aparelho circulatório são a hipertrofia do ventrículo esquerdo e a doença arterial coronária. A hipertrofia do ventrículo esquerdo é causada por uma sobrecarga de pressão concêntrica. Há um aumento da massa muscular e da espessura da parede, mas não do volume ventricular. A hipertrofia do ventrículo esquerdo prejudica a função diastólica, retardando o relaxamento ventricular e atrasando o enchimento. A hipertrofia ventricular esquerda é um fator de risco independente de DCV, especialmente morte súbita. A doença arterial coronária está associada à HTA e é acelerada pela mesma, originando isquemia miocárdica e enfarte do miocárdio. Dois fatores principais contribuem para a isquemia miocárdica: a pressão relacionada com o aumento da demanda de oxigênio e uma diminuição no fornecimento de oxigênio nas artérias coronárias resultante de lesões ateromatosas associadas (Foëx & Sear, 2004).

## **Dislipidemia**

A dislipidemia, um dos pilares da SM, é resumida como o aumento das concentrações séricas de AGL, valores elevados de triglicerídeos plasmáticos, valores baixos de colesterol-HDL, valores altos de colesterol de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), e valores elevados de apolipoproteína B. A dislipidemia é amplamente reconhecida como um fator de risco independente de DCV. O baixo nível de colesterol-HDL e a hipertrigliceridemia estão relacionados de forma independentemente e significativa à ocorrência de enfarte do miocárdio/acidente vascular cerebral em pacientes com SM. Além disso, a combinação de alta glicemia em jejum com baixo colesterol-HDL revela ter capacidade preditiva primária para doença das artérias coronárias (Kolovou, Anagnostopoulou, & Cokkinos, 2005).

Os triglicerídeos não são diretamente aterogênicos, mas representam um biomarcador importante do risco de DCV devido à sua associação com partículas remanescentes aterogênicas e apolipoproteína C III, uma proteína pró-inflamatória pró-atogênica encontrada em todas as classes das lipoproteínas plasmáticas. Várias espécies de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (TRLs), incluindo colesterol lipoproteína de muito baixa densidade (VLDL) e VLDL remanescentes, bem como quilomicrons metabolizados parecem promover a aterogênese independentemente do colesterol LDL (Talayero & Sacks, 2011). Níveis elevados de TRLs remanescentes estão associados à progressão das doenças das artérias coronárias e à presença de placas na artéria carótida. Claramente, o colesterol remanescente dos TRLs contribui diretamente para a formação e evolução de placas (Varbo & Nordestgaard, 2016). Os TRLs podem levar à aterogênese através de mecanismos indiretos, particularmente aqueles que envolvem ligação e lipólise na parede da artéria. Tais mecanismos fornecem uma ligação “chave” para acelerar o processo de aterogênese na fase pós-prandial. Os TRLs remanescentes altamente elevados que ocorrem nesta fase estão associados com vasodilatação diminuída, ativação de monócitos e expressão aumentada de citocinas pró-inflamatórias. Todos estes mecanismos são subjacentes à disfunção

endotelial. Além disso, os TRLs remanescentes são relevantes para a rotura da placa e posterior formação de trombos, eventos preponderantes no início dos sintomas coronários mais agudos. Níveis elevados de TRLs estão ligados a concentrações elevadas de fibrinogénio e fatores de coagulação VII e XII, e com diminuição da fibrinólise em resultado do aumento da expressão génica e das concentrações do inibidor do ativador de plasminogénio-1 (Chapman et al., 2011).

Uma das principais funções do colesterol-HDL é promover o efluxo do colesterol dos tecidos periféricos e transportar para o fígado. A homeostase lipídica é mantida através de múltiplos feedbacks a jusante ao ajustar a taxa de biossíntese, esterificação, ingestão e exportação do colesterol. Os macrófagos têm uma série de recetores que reconhecem a LDL modificada produzida em lesões ateroscleróticas, e a absorção destas LDL modificadas leva à formação de células espumosas de macrófagos, que são um marcador da aterosclerose. O colesterol-HDL pode remover o colesterol dos macrófagos, o que se pensa ser o mecanismo pelo qual esta lipoproteína é protetora contra a aterosclerose (Navab, Reddy, Lenten, & Fogelman, 2011).

O colesterol HDL está associado a várias outras propriedades que são ateroprotetoras. Estas incluem efeitos anti-inflamatórios e antioxidantes, efeitos estimuladores de óxido nítrico e efeitos anti-apoptóticos (Rader & Hovingh, 2014).

## **Hiperglicemia**

A resistência aos efeitos biológicos da insulina é uma característica distintiva da SM e uma peça importante na patogênese da DT2. No estágio inicial da resistência à insulina, o pâncreas compensa aumentando a secreção de insulina na corrente sanguínea numa tentativa de superar a ação defeituosa da insulina periférica. Em resposta a este aumento da demanda de produção de insulina, as células- $\beta$  hipertrofiam. Em jejum, a compensação basal é suficiente para manter as concentrações sanguíneas da glicose dentro de amplitudes normais. Após uma refeição, quando a glicose é rapidamente absorvida no tracto

intestinal, observa-se uma reduzida quantidade de insulina em resultado de uma resposta compensatória inadequada quando a excursão da glicose é prolongada. A incapacidade para captar e utilizar a glicose após uma refeição ou um aumento das suas concentrações é conhecida por intolerância à glicose (Roberts, Hevener, & Barnard, 2013).

Tanto a hiperglicemia como a hiperinsulinemia ativam o sistema de renina-angiotensina aumentando as concentrações de angiotensinogénio, angiotensina II e a expressão do recetor angiotensina I, que, em conjunto, podem contribuir para o desenvolvimento da HTA em pacientes com resistência à insulina. Existe evidência de a resistência à insulina e a hiperinsulinemia serem precursores da ativação do sistema nervoso central e, como resultado, os rins aumentam a reabsorção de sódio, o coração aumenta o débito cardíaco e as artérias respondem com vasoconstrição, resultando em HTA (Kaur, 2014).

Embora o papel da hiperglicemia crónica em doenças macrovasculares e risco cardiovascular não esteja claramente estabelecido, não há dúvidas de que a hiperglicemia pode provocar mudanças estruturais e funcionais na parede vascular por diversos mecanismos (Bornfeldt & Tabas, 2011). A hiperglicemia desencadeia disfunção endotelial através da diminuição da síntese de óxido nítrico, aumento dos níveis de radicais livres de oxigénio e deterioração dos mecanismos de defesa antioxidantes (Noyman et al., 2002). A exposição glicémica crónica também induz a proliferação e inflamação crónica de células musculares lisas vasculares, aumenta a produção de angiotensina II no tecido vascular e aumenta a permeabilidade endotelial (Paneni, Beckman, Creager, & Cosentino, 2013).

As flutuações agudas da glicose sanguínea, refletindo o ritmo circadiano ascendente (pós-prandial) e descendente (inter-prandial) dos níveis de glicose, podem afetar a homeostase da parede arterial, desencadeando stress oxidativo e inflamação sistémica e aumentando a adesão de monócitos ao endotélio. Estas alterações acima descritas podem induzir rigidez arterial ou alterações ateroscleróticas precoces ou ambas. Por exemplo, a disfunção endotelial é considerada um evento chave no início do processo aterosclerótico, mas também

leva à rigidez "funcional" das artérias, uma vez que uma libertação contínua de óxido nítrico pelo endotélio contribui para a regulação funcional da elasticidade arterial, visando a adaptação dos mecanismos de conduta periférica da artéria para mudanças no fluxo sanguíneo (Kozakova & Palombo, 2016).

### **Papel do exercício físico na prevenção das componentes da síndrome metabólica**

A prática regular de atividade física (AF) tem sido recomendada para a prevenção e reabilitação de DCV e outras doenças crônicas por diferentes associações de saúde em todo o mundo. Estudos epidemiológicos demonstraram uma relação direta entre a falta de AF e a presença de múltiplos fatores de risco, como os encontrados na SM. A prática regular de exercício físico tem demonstrado ter efeitos benéficos na prevenção e tratamento da HTA, RI, diabetes, dislipidemia e obesidade. Por outro lado, a inatividade física e o baixo nível de condicionamento físico são considerados fatores de risco para mortalidade precoce tão relevantes como o tabagismo, dislipidemia e HTA (Ciolac & Guimarães, 2004). A AF praticada regularmente é considerada uma importante estratégia no tratamento da SM, visto que reduz a morbidade e mortalidade associada não só pelos conhecidos efeitos na composição corporal mas também pelos efeitos agudos, como a redução da lipemia pós-prandial e efeito anti-inflamatório (Stefani & Galanti, 2017).

The HERITAGE Family Study evidenciou que 32 de 105 indivíduos sedentários com SM, após um programa de exercício aeróbio de 20 semanas, deixaram de ser classificados como portadores de SM (Katzmarzyk et al., 2003).



## **Capítulo III – Metodologia**





## **Desenho do estudo, recrutamento, aleatorização e implementação do estudo**

O presente estudo baseou-se em sub-amostra selecionada de um ensaio clínico aleatorizado e controlado, realizado entre Maio de 2011 e Novembro de 2012, no Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia. Foram recrutados pacientes com idade igual ou superior a 18 anos, com história de enfarte agudo do miocárdio (4 semanas após o evento). Foram critérios de exclusão a presença de arritmias cardíacas não controladas, hipertensão não controlada, diagnóstico de insuficiência cardíaca, angina de peito instável, doença valvular significativa, presença de co-morbilidades pulmonares e renais, doenças metabólicas não controladas, arritmias ventriculares graves durante prova de esforço máxima ou limitada por sintomas e condições que limitavam a participação do indivíduo em exercício e respostas hemodinâmicas anormais.

Todos os pacientes selecionados receberam os cuidados médicos habituais para a condição clínica que motivou o seu internamento, como consultas regulares com um cardiologista e medicação. Após aceitação para participarem no estudo, os pacientes que integraram a amostra foram aleatoriamente alocados em dois grupos: a um grupo de exercício (GE) e a um grupo de controlo (GC). Um cardiologista conhecedor do estudo foi encarregue dos procedimentos da alocação. Para a presente dissertação a amostra incluiu apenas os pacientes do sexo masculino.

Todos os procedimentos foram realizados de acordo com a Declaração de Helsínquia, sendo que o Comité de Ética do Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia deu parecer ético favorável à implementação do ensaio, o qual foi posteriormente registado em ClinicalTrials.gov (NCT01432639).

## **Avaliações**

### **Antropometria**

Os indicadores antropométricos altura, peso corporal e percentagem de massa gorda foram determinados utilizando um estadiómetro e uma balança com

dispositivo de bioimpedância elétrica (Tanita Inner Scan BC-522 (Tanita, Tokyo, Japan), respetivamente. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado pela razão do peso pelo quadrado da altura ( $\text{kg/m}^2$ ). O perímetro de cintura (cm) foi obtido pela medição da circunferência abdominal com fita métrica usando como referência o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca.

### **Aptidão cardiorespiratória**

A aptidão cardiorespiratória foi avaliada em exercício máximo ou limitado por sintomas realizado em tapete rolante, usando o protocolo Bruce modificado. Durante a prova os pacientes foram continuamente monitorizados com electrocardiograma de 12 derivações. Foi registado o tempo total de prova (s) e a capacidade funcional máxima (MET) tendo em consideração a velocidade e inclinação do tapete no momento de cessação da prova. A frequência cardíaca pico foi determinada a partir do registo electrocardiográfico e considerado o valor da média de 10 segundos mais elevada obtida durante o teste. assim como a frequência cardíaca pico (bpm). Todos os pacientes efetuaram a prova de esforço mantendo a medicação habitual, pelo que as respostas hemodinâmicas refletiam a acção da medicação. A pressão arterial foi monitorizada durante a prova nos últimos 45 segundos de cada patamar. As pressões arteriais sistólicas e diastólica pico foram determinadas pelos valores mais elevados registados durante a prova.

### **Hemodinâmica de repouso**

Foi recomendado a todos os pacientes que evitassem exercício extenuante, bem como o consumo de produtos com cafeína e álcool durante e pelo menos nas 24h anteriores à avaliação e que se abstivessem de fumar ou comer no período de 3h prévio à avaliação. Após 20 minutos de repouso, foi avaliada a pressão arterial com o braço em supinação e apoiado ao nível do coração. Foram registadas no mínimo 3 medidas de pressão arterial no braço direito, com intervalos de 1 minuto, usando o monitor Colin BP 8800 (Critikron, Inc., Tampa, FL USA). A medida utilizada para a obtenção dos resultados foi a média das três medições. Foram

consideradas para análise as pressões arteriais sistólica e diastólica e a pressão arterial média.

### **Perfil lipídico e metabólico**

Para a determinação do perfil lipídico e metabólico, após 12 horas de jejum, foram realizadas colheitas de sangue por punção venosa na veia antecubital. Posteriormente, usando métodos enzimáticos (Synchron LX 20; Beckman Coulter Inc., Fullerton, CA, USA), foram determinadas as concentrações no plasma dos seguintes parâmetros: glicose (em jejum), colesterol total, colesterol-HDL, triglicerídeos e hemoglobina glicada (HbA1c). As concentrações de colesterol-LDL foram estimadas usando a equação de Friedewald, excepto quando as concentrações de triglicerídeos fossem  $> 400$  mg/dL.

### **Programa de reabilitação cardíaca**

Relativamente ao programa de reabilitação cardíaca a que os pacientes do GE foram submetidos, era essencialmente composto por exercício físico e pelas consultas médicas regulares com um cardiologista e, ainda, pela terapêutica farmacológica adequada e ajustada a cada paciente. Paralelamente, os pacientes receberam aconselhamento nutricional em consultas com uma nutricionista, no período inicial e final do programa.

O programa de exercício era realizado com uma frequência de três sessões por semana, todas elas supervisionadas, durante 8 semanas. As sessões eram estruturadas da seguinte forma:

- 10 Minutos de aquecimento;
- 30 Minutos de exercício aeróbico em cicloergómetro ou tapete rolante, a uma intensidade de 70%-85% da frequência cardíaca máxima obtida durante a prova de esforço máxima ou limitada por sintomas para avaliação da aptidão cardiorespiratória;
- 10 Minutos de recuperação ativa;

Durante as sessões de exercício, a intensidade era monitorizada de forma contínua e objetivamente pela frequência cardíaca e, ainda, pela percepção subjetiva de esforço (usando a escala de Borg).

### **Análise estatística**

O software usado para a análise e tratamento dos dados foi o IBM SPSS Statistics versão 24.0. A análise exploratória para verificação da normalidade das distribuições foi realizada recorrendo-se ao teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Como era expectável, nem todas as variáveis apresentaram distribuição normal e quando isso sucedeu, as variáveis foram transformadas pelo seu logaritmo natural. Porém, para a apresentação e descrição dos dados nessas variáveis utilizou-se o seu valor original, de forma a tornar-se mais clara a sua interpretação. Os dados relativos às características dos grupos no início do estudo foram analisados pela comparação das médias ou de frequências, recorrendo-se quando apropriado, ao t-Test para amostras independentes e ao teste do qui-quadrado. Para a análise dos dados dos principais indicadores do estudo recorreu-se à ANOVA de medidas repetidas com teste de comparações múltiplas de Bonferroni. Quando ocorreu uma interação grupo\*tempo significativa, utilizou-se o modelo linear geral univariado para determinar as diferenças de médias das avaliações finais nos dois grupos. Em todos os testes realizados a significância estatística foi estabelecida em  $p < 0.05$ .



## **Capítulo IV - Resultados**



Um total de 75 pacientes foram incluídos nos grupos de controlo (n=36) e de exercício (n=39). Na tabela 1 apresentam-se as características gerais dos pacientes no início do estudo. Como podemos observar pela leitura da mesma, foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os grupos de controlo e de exercício para as variáveis idade, altura, glicose em jejum, diabetes e beta-bloqueador. Para todas as restantes variáveis, os dois grupos eram semelhantes no início do estudo.

Tabela 2 – Caracterização da amostra e das suas características clínicas.

	GC (n=36)	GE (n=39)	p
Idade	59.58 (10.22)	53.97 (10.36)	<b>0.021*</b>
Antropometria e composição corporal			
Peso (kg)	76.10 (10.63)	76.91 (9.67)	0.730
Altura (cm)	167.36 (5.71)	170.49 (6.33)	<b>0.028*</b>
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	27.13 (3.21)	26.47 (3.12)	0.370
Perímetro da cintura (cm)	97.45 (8.09)	95.66 (8.25)	0.347
Percentual de gordura (%)	25.85 (4.45%)	24.67 (5.13%)	0.296
Capacidade funcional			
Duração da prova de esforço (s)	547.92 (137.31)	534.67 (142.46)	0.683
MET	8.81 (2.53)	8.54 (3.13)	0.685
Características hemodinâmicas			
FC pico da prova de esforço (bpm)	129.91 (15.32)	132.66 (18.47)	0.487
Fração de ejeção (%)	54.69 (7.27%)	52.33 (9.48%)	0.233
NT-Pro-BNP (pg/ml)	470.83 (389.00)	574.05 (585.66)	0.376
PAS em repouso (mmHg)	132.44 (16.54)	125.33 (19.50)	0.095
PAD em repouso (mmHg)	74.18 (9.10)	71.56 (8.71)	0.208
PA média em repouso (mmHg)	93.60 (11.10)	89.48 (11.56)	0.121
FC pico da prova de esforço (bpm)	129.91 (15.32)	132.66 (18.47)	0.487
Fração de ejeção (%)	54.69 (7.27%)	52.33 (9.48%)	0.233
NT-Pro-BNP (pg/ml)	470.83 (389.00)	574.05 (585.66)	0.376
PAS em repouso (mmHg)	132.44 (16.54)	125.33 (19.50)	0.095
PAD em repouso (mmHg)	74.18 (9.10)	71.56 (8.71)	0.208
Perfil lipídico e metabólico			
Triglicédeos (mg/dl)	124.09 (45.09)	111.42 (47.55)	0.241
Colesterol total (mg/dl)	138.94 (32.61)	132.64 (26.00)	0.357



LDL (mg/dl)	75.53 (26.09)	72.53 (19.60)	0.580
HDL (mg/dl)	38.55 (6.69)	38.08 (8.00)	0.785
Glicose (mg/dl)	100.93 (23.63)	91.68 (14.59)	<b>0.043*</b>
Hemoglobina glicada %	5.76 (1.90%)	5.77 (3.80%)	0.987
Características clínicas			
Histórico familiar de DCV			0.308
Não	31 (86.11%)	30 (76.92%)	
Sim	5 (13.88%)	9 (23.07%)	
Diabetes			<b>0.018*</b>
Não	23 (63.88%)	34 (87.17%)	
Sim	13 (36.11%)	5 (12.82%)	
Hipertensão arterial			0.195
Não	1 (2.77%)	4 (10.25%)	
Sim	35 (97.22%)	35 (89.74%)	
Hábitos tabágicos			0.525
Não	14 (38.88%)	18 (46.15%)	
Sim	22 (61.11%)	21 (53.84%)	
Dislipidemia			
Sim	36 (100%)	39 (100%)	
Obesidade			0.085
Não	21 (59.33%)	30 (76.92%)	
Sim	15 (41.66%)	9 (23.07%)	
Nº de enfartes			0.140
1	28 (77.77%)	35 (89.74%)	
2	8 (22.22%)	3 (7.69%)	
4	0 (0%)	1 (2.56%)	
Localização do enfarte			0.680
Anterior	14 (38.88%)	17 (43.58%)	
Outros	22 (61.11%)	22 (56.41%)	
Número de vasos atingidos			0.449
1	31 (86.11%)	31 (79.48%)	
2	5 (13.88%)	8 (20.51%)	
PTCA			0.385
Não	5 (13.88%)	3 (7.69%)	
Sim	31 (86.11%)	36 (92.30%)	
CABG			0.267
Não	33 (91.66%)	38 (97.43%)	
Sim (1º enfarte)	3 (8.33%)	1 (2.56%)	
Medicação			

Estatinas			0.529
Não	3 (8.33%)	5 (12.82%)	
Sim	33 (91.66%)	34 (87.17%)	
Antiagregantes			
Sim	36 (100%)	39 (100%)	
Inibidor ECA			0.775
Não	3 (8.33%)	4 (10.25%)	
Sim	33 (91.66%)	35 (89.74%)	
Beta-bloqueador			<b>0.048*</b>
Não	0 (0%)	4 (10.25%)	
Sim	36 (100%)	35 (89.74%)	
Anti-diabético oral			0.611
Não	32 (88.88%)	36 (92.30%)	
Sim	4 (11.11%)	3 (7.69%)	
Antagonista dos recetores de ANGII			0.333
Não	36 (100%)	38 (97.43%)	
Sim	0 (0%)	1 (2.56%)	
Nitratos			0.057
Não	34 (94.44%)	31 (79.48%)	
Sim	2 (5.55%)	8 (20.51%)	
Diurético			0.919
Não	33 (91.66%)	36 (92.30%)	
Sim	3 (8.33%)	3 (7.69%)	
Bloqueador dos canais de cálcio			0.267
Não	33 (91.66%)	38 (97.43%)	
Sim	3 (8.33%)	1 (2.56%)	
Antidepressivo			
Não	36 (100%)	39 (100%)	

\* Apresenta diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

Os dados presentes na Tabela 2 dizem respeito às médias com respetivo desvio padrão e o número de casos registados e a sua percentagem em cada grupo analisado. NT-pro-BNP: porção N-terminal do péptido natriurético tipo B; LDL: lipoproteína de baixa densidade; HDL: lipoproteína de alta densidade; Diabetes: concentrações de glicose no sangue, em jejum,  $>125$  mg/dl ou tratamento com insulina ou antidiabéticos orais; Hipertensão arterial: pressão arterial (sistólica/diastólica)  $>140/90$  mm/hg ou tratamento com anti-hipertensivos; Dislipidemia: colesterol total em jejum  $>175$  mg/dl ou tratamento com antilipidémicos; Obesidade: IMC  $> 30$  kg/m<sup>2</sup>; PTCA: angioplastia coronária transluminal percutânea; CABG: enxerto de bypass da artéria coronária; Inibidor ECA: inibidor da enzima de conversão da angiotensina; Antagonista dos recetores de ANGII: antagonista dos recetores da angiotensina II.

Tabela 3 – Principais resultados das medidas das variáveis antropométricas, de composição corporal, de aptidão cardiorrespiratória e hemodinâmicas.

	GC (n=36)		GE (n=39)		p <sup>a</sup>
	Baseline	Final	Baseline	Final	
Peso (kg)	76.10 (10.63)	76.18 (11.01)	76.91 (9.67)	75.95 (9.79)	0.071
IMC	27.13 (3.21)	27.16 (3.28)	26.47 (3.12)	26.15 (3.23)	0.092
Perímetro cintura (cm)	97.45 (8.09)	97.48 (8.30)	95.66 (8.25)	94.48 (8.84)	0.122
% de gordura	25.85 (4.45%)	26.48 (5.19%)	24.67 (5.13%)	24.28 (5.52%)	0.056
Duração da prova (s)	547.92 (137.31)	576.36 (136.69)	534.67 (142.46)	618.92 (163.41)	<b>0.001*</b>
MET	8.81 (2.53)	9.31 (2.65)	8.54 (3.13)	10.04 (3.79)	<b>0.002*</b>
FC pico (bpm)	129.91 (15.32)	129.08 (17.83)	132.66 (18.47)	134.94 (18.50)	0.303
Fração de ejeção (%)	54.70 (7.69%)	54.53 (8.26%)	52.63 (9.79%)	54.14 (8.29%)	0.268
NT-Pro-BNP (pg/ml)	470.83 (389.00)	243.87 (236.24)	574.05 (585.66)	311.94 (380.08)	0.575
PAS (mmHg)	132.44 (16.54)	129.19 (14.89)	125.33 (19.50)	123.05 (16.07)	0.727
PAD (mmHg)	74.18 (9.10)	73.11 (6.91)	71.56 (8.71)	69.64 (7.36)	0.614
PA media (mmHg)	93.60 (11.10)	91.80 (8.99)	89.48 (11.56)	87.44 (9.53)	0.899
Triglicerídeos (mg/dl)	124.09 (45.09)	136.91 (57.97)	111.42 (47.55)	101.84 (38.64)	<b>0.034*</b>
Colesterol total (mg/dl)	138.94 (32.61)	149.21 (30.06)	132.64 (26.00)	145.20 (28.54)	0.386
LDL (mg/dl)	75.53 (26.89)	82.98 (22.99)	72.53 (19.60)	82.22 (24.25)	0.673
HDL (mg/dl)	38.55 (6.69)	39.64 (8.50)	38.08 (8.00)	43.51 (11.14)	<b>0.035*</b>
Glicose (mg/dl)	100.93 (23.62)	101.25 (32.05)	91.68 (14.59)	90.92 (17.57)	0.765
Hemoglobina glicada (%)	5.76 (1.90%)	6.05 (0.79%)	5.77 (3.80)	5.78 (1.10%)	0.682

\* Apresenta diferenças estatisticamente significativas ( $p < 0.05$ ).

a) Valor de prova para a interação grupo\*tempo.

Pela leitura da tabela 3, no que diz respeito à aptidão cardiorrespiratória, foram observadas interações grupo\*tempo estatisticamente significativas na duração da prova de esforço ( $p < 0.001$ ) e na intensidade absoluta em MET ( $p = 0.002$ ). De facto, os valores médios da duração da prova de esforço e da intensidade absoluta em MET aumentaram em ambos os grupos durante o período de estudo, no entanto, o aumento foi significativamente mais elevado no grupo de exercício.

No perfil metabólico foram registadas interações com significância estatística nas variáveis triglicerídeos ( $p = 0.034$ ) e HDL ( $p = 0.035$ ). Em relação às variáveis do perfil metabólico com interações grupo\*tempo estatisticamente significativas, os valores médios dos triglicerídeos aumentaram no grupo de controlo e diminuíram no grupo de exercício ao longo do período de estudo, enquanto os valores médios de colesterol HDL aumentaram em ambos os grupos, mas com maior incremento no grupo de exercício.

Importa referir que a interação grupo\*tempo da variável % de gordura mostrou tendência para alcançar o limiar de significância estatística ( $p=0.056$ ).



## **Capítulo V - Discussão**



O objetivo do presente estudo foi avaliar a repercussão do exercício físico na prevenção secundária das componentes da síndrome metabólica em pacientes do sexo masculino, com doença das artérias coronárias e história de enfarte agudo do miocárdio.

Os principais resultados do presente estudo indicam que o exercício físico em sessões supervisionadas no âmbito de um programa de reabilitação cardíaca foi parcialmente eficaz no controlo de algumas das componentes da SM e na capacidade funcional expressa pela aptidão cardiorrespiratória dos participantes.

Os resultados do presente estudo mostram um aumento significativamente mais elevado do colesterol HDL no grupo de exercício, que pode ser explicado pela eficácia de um programa de exercício em reforçar a função do HDL (Ahn & Kim, 2016). Como já foi referido na revisão da literatura desta dissertação, níveis elevados de colesterol HDL estão associados a menor risco de mortalidade e morbilidade induzida pela patologia aterosclerótica (Toth, 2004). De facto, o colesterol HDL é reconhecido como um indicador de proteção para complicações cardiovasculares decorrentes da progressão da aterosclerose, devido à sua ação anti-inflamatória ao estimular a secreção de óxido nítrico dentro das células endoteliais e de redução da expressão de proteínas inflamatórias e ao inibir a coagulação sanguínea e a termogénese (Ahn & Kim, 2016). Refira-se que o grupo de exercício, após o programa de treino de 8 semanas, registou um valor médio de colesterol HDL >40mg/dl. Segundo o estudo de Framingham, o risco de DCV aumenta à medida que os níveis de colesterol HDL diminuem progressivamente abaixo de 40 mg/dl (Toth, 2004). Adicionalmente no estudo de Kodama et al., estimou-se que o aumento em 1mg/dl no colesterol HDL se associava a um decréscimo de 2% e 3% do risco de contrair DCV em homens e mulheres, respetivamente (Kodama, Tanaka, Saito, & et al., 2007).

Elevados níveis de colesterol estão claramente independentemente associados a eventos cardiovasculares adversos. Outra classe de partículas de lípidos, os triglicerídeos, é também, abundante no corpo humano e tem sido encontrada nas placas ateroscleróticas. Vários estudos têm demonstrado a



associação entre elevados níveis de triglicerídeos e um aumento no risco de eventos cardiovasculares futuros (Wiesner & Watson, 2017). A força dessa associação pode diferir entre homens e mulheres, sendo que um aumento de 1mm/l de triglicerídeos está associado a um aumento de 32% e 76% do risco, respetivamente (Scherer & Nicholls, 2015). No presente estudo os níveis de triglicerídeos diminuíram no grupo de exercício em contraste com o grupo de controlo. A melhoria deste importante fator de risco cardiometabólico e componente da SM foi alcançada sem alterações significativas no peso corporal, na % de massa gorda total e no perímetro abdominal. Esta melhoria está em concordância com os resultados observados nos estudos de (Oldridge, 2012). Este resultado vem confirmar a importância do programa de exercício físico como estratégia não farmacológica de combate a factores de risco cardiometabólicos e na prevenção secundária de DCV.

Apesar de não se terem verificado resultados significativos em relação à composição corporal, importa referir, que o peso corporal, o perímetro de cintura e a % de massa gorda total diminuíram no grupo de exercício, enquanto que no grupo de controlo aumentaram. Uma possível explicação para a ausência de significância estatística para estas variáveis poderá residir no facto de a duração do programa não ser suficiente para alcançar maior variação. Contudo, note-se que relativamente à % de gordura os resultados no grupo de exercício mostram tendência para uma variação diferente, quando comparados aos do grupo controlo ( $p=0.056$ ).

A atividade física e aptidão cardiorrespiratória são conhecidas por estarem associadas a indicadores de saúde mais favoráveis e a melhor qualidade de vida. Pequenas melhorias na aptidão física estão associadas a uma redução da mortalidade provocada por qualquer causa e/ou por eventos cardiovasculares (Gupta et al., 2011). Um estudo conduzido por Myers et al. (Myers et al., 2002) confirmou o carácter protetor de uma mais elevada capacidade funcional mesmo na presença de outros fatores de risco. Nesse estudo, os investigadores observaram que o risco de mortalidade por qualquer causa em indivíduos cuja

capacidade funcional fosse inferior a 5 MET era aproximadamente o dobro em relação a indivíduos cuja capacidade funcional fosse maior que 8 MET (Myers et al., 2002). No presente estudo registaram-se melhorias significativas na duração da prova de esforço e na medida de intensidade absoluta de esforço expressa em MET. Por outro lado, um baixo nível de aptidão cardiorrespiratória é um fator de risco de SM. Vários estudos mostram que elevado nível de aptidão física está associado a uma redução significativa da incidência da SM. Assim, manter e melhorar a aptidão física é uma estratégia importante para a prevenção da SM (Hong et al., 2014). Finalmente, tendo por base as observações de Myers et al. podemos afirmar que os participantes no grupo de exercício, após o programa estavam mais protegidos do risco de morte prematura, do risco de recorrência de evento cardiovascular e mais aptos para suportarem as obrigações das tarefas da vida diária (Myers et al., 2002).

Diversas das variáveis identificadas como fatores de risco cardiometabólico ou componentes da SM, não diferiram no período de estudo. No entanto, é preciso notar que todos os sujeitos participantes no estudo estavam submetidos a terapêutica farmacológica e os valores iniciais eram valores já controlados e otimizados. Assim, seria difícil que para o tempo de intervenção se pudesse observar qualquer tipo de alteração adicional.

## **Limitações**

Algumas limitações podem ser apontadas ao presente estudo. Em média, os pacientes integrantes do estudo apresentavam condição clínica estável, com a maior parte dos fatores de risco cardiometabólicos bem controlados e uma elevada capacidade funcional o que nos impede a generalização dos nossos resultados para pacientes com níveis de risco e condições clínicas mais severas. Por outro lado, no início do estudo, registamos diferenças significativas entre grupos nos valores iniciais de glicose e no número de pacientes com diagnóstico de diabetes. Contudo, na nossa análise de dados para o estudo do efeito do exercício comparativamente ao dos cuidados médios habituais não efetuámos qualquer

ajustamento para as diferenças iniciais. Adicionalmente, a amostra do presente estudo apenas incluiu sujeitos do sexo masculino, pelo que os nossos resultados não podem ser generalizados para o sexo feminino.



## **VI – Conclusão**



Os resultados do presente estudo permitem concluir que o programa de exercício físico se mostrou eficaz na redução dos níveis plasmáticos de triglicerídeos, no aumento do colesterol HDL e na melhoria da capacidade funcional. Estes resultados sugerem, ainda, que o exercício poderá ter reduzido o risco cadiometabólico e cardiovascular.





## **VII – Bibliografia**



- Ahn, N., & Kim, K. (2016). High-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) in cardiovascular disease: effect of exercise training. *Integrative Medicine Research*, 212-215.
- Alberti, K. G. M. M., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., . . . Smith, S. C. (2009). Harmonizing the Metabolic Syndrome. *A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity*, 120(16), 1640-1645.
- Anderson, L., Oldridge, N., Thompson, D. R., Zwisler, A.-D., Rees, K., Martin, N., & Taylor, R. S. (2016). Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *Cochrane Systematic Review and Meta-Analysis*, 67(1), 1-12.
- Barbalho, S. M., Bechara, M. D., Quesada, K., Gabaldi, M. R., Goulart, R. d. A., Tofano, R. J., & Gasparini, R. G. (2015). Síndrome metabólica, aterosclerose e inflamação: tríade indissociável?
- Bornfeldt, K. E., & Tabas, I. (2011). Insulin Resistance, Hyperglycemia, and Atherosclerosis. *Cell metabolism*, 14(5), 575-585.
- Chapman, M. J., Ginsberg, H. N., Amarenco, P., Andreotti, F., Bore, J., Catapano, A. L., . . . Watts, G. F. (2011). Triglyceride-rich lipoproteins and high-density lipoprotein cholesterol in patients at high risk of cardiovascular disease: evidence and guidance for management. *European Heart Journal*(32), 1345-1361.
- Chew, D. P., Scott, I. A., Cullen, L., French, J. K., Briffa, T. G., Tideman, P. A., . . . Aylward, P. E. G. National Heart Foundation of Australia & Cardiac Society of Australia and New Zealand: Australian Clinical Guidelines for the Management of Acute Coronary Syndromes 2016. *Heart, Lung and Circulation*, 25(9), 895-951.
- Ciolac, E. G., & Guimarães, G. V. (2004). Physical exercise and metabolic syndrome. *Rev Bras Med Esporte*, 10(4).
- Després, J. P. (2006). Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *European Heart Journals Supplements*(8 (Supplement B)), B4-B12.
- Direção-Geral da Saúde. (2016). Portugal – Doenças Cérebro-Cardiovasculares em números – 2015.
- Duvnjak, L., Bulum, T., & Metelko, Ž. (2008). HYPERTENSION AND THE METABOLIC SYNDROME. *Diabetologia Croatica*.
- Foëx, P., & Sear, J. W. (2004). Hypertension: pathophysiology and treatment. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 4(3), 71-75.
- Gomes, F., Telo, D. F., Souza, H. P., Nicolau, J. C., Halpern, A., & Serrano Jr., C. V. (2010). Obesidade e Doença Arterial Coronariana: Papel da Inflamação Vascular. *Arq Bras Cardiol*, 94(2), 273-279.
- Gupta, S., Rohatgi, A., Ayers, C. R., Willis, B. L., Haskell, W. L., Khera, A., . . . Berry, J. D. (2011). Cardiorespiratory Fitness and Classification of Risk of Cardiovascular Disease Mortality. *Circulation*, 123(13), 1377-1383. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.003236
- Hansson, G. K., Libby, P., & Tabas, I. (2015). Inflammation and plaque vulnerability. *Journal of internal medicine*, 278(5), 483-493.
- Hong, S., Lee, J., Park, J., Lee, M., Kim, J. Y., Kim, K.-C., . . . Jeon, J. Y. (2014). Association between cardiorespiratory fitness and the prevalence of metabolic syndrome among Korean adults: a cross sectional study. *BMC Public Health*, 14, 481-481. doi:10.1186/1471-2458-14-481

- IDF. (2006). The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. *International Diabetes Federation*.
- Insull, W., & MD, J. (2009). The Pathology of Atherosclerosis: Plaque Development and Plaque Responses to Medical Treatment. *The American Journal of Medicine*, 122(1A).
- Katzmarzyk, P. T., Leon, A. S., Wilmore, J. H., Skinner, J. S., Rao, D. C., Rankinen, T., & Bouchard, C. (2003). Targeting the Metabolic Syndrome with Exercise: Evidence from the HERITAGE Family Study. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 35(10), 1703-1709.
- Kaur, J. (2014). A Comprehensive Review on Metabolic Syndrome.
- Kelli, H. M., Kassas, I., & Lattouf, O. M. (2015). Cardio Metabolic Syndrome: A Global Epidemic *J Diabetes Metab*, 6: 513.
- Kodama, S., Tanaka, S., Saito, K., & et al. (2007). Effect of aerobic exercise training on serum levels of high-density lipoprotein cholesterol: A meta-analysis. *Archives of Internal Medicine*, 167(10), 999-1008. doi:10.1001/archinte.167.10.999
- Kolovou, G. D., Anagnostopoulou, K. K., & Cokkinos, D. V. (2005). Pathophysiology of dyslipidaemia in the metabolic syndrome. *Postgrad Med J*(81), 358-366.
- Kozakova, M., & Palombo, C. (2016). Diabetes Mellitus, Arterial Wall, and Cardiovascular Risk Assessment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 13(201).
- Libby, P., Tabas, I., Fredman, G., & Fisher, E. (2014). Inflammation and its resolution as determinants of acute coronary syndromes. *Circulation research*, 114(12), 1867-1879.
- Lim, K., Jackson, K. L., Sata, Y., & Head, G. A. (2017). Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Current Hypertension Reports*, 19(7), 53.
- Mathew, M., Tay, E., & Cusi, K. (2010). Elevated plasma free fatty acids increase cardiovascular risk by inducing plasma biomarkers of endothelial activation, myeloperoxidase and PAI-1 in healthy subjects. *Cardiovascular Diabetology*, 9, 9-9.
- Myers, J., Prakash, M., Froelicher, V., Do, D., Partington, S., & Atwood, J. E. (2002). Exercise Capacity and Mortality among Men Referred for Exercise Testing. *New England Journal of Medicine*, 346(11), 793-801.
- Navab, M., Reddy, S. T., Lenten, B. J. V., & Fogelman, A. M. (2011). HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms *Nat. Rev. Cardiol.*(8), 222-232.
- Noyman, I., Marikovsky, M., Sasson, S., Stark, A. H., Bernath, K., Seger, R., & Madar, Z. (2002). Hyperglycemia reduces nitric oxide synthase and glycogen synthase activity in endothelial cells. *Nitric Oxide*, 7(3), 187-193.
- Oldridge, N. (2012). *Exercise-based cardiac rehabilitation in patients with coronary heart disease: Meta-analysis outcomes revisited* (Vol. 8).
- Paneni, F., Beckman, J. A., Creager, M. A., & Cosentino, F. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *European Heart Journal*, 34(31), 2436-2443.
- Rader, D. J., & Hovingh, G. K. (2014). Lipids and cardiovascular disease 2 384.
- Raposo, L., Severo, M., Barros, H., & Santos, A. C. (2017). The prevalence of the metabolic syndrome in Portugal: the PORMETS study. *BMC Public Health*.
- Reho, John J., & Rahmouni, K. (2017). Oxidative and inflammatory signals in obesity-associated vascular abnormalities. *Clinical Science*, 131(14), 1689-1700.
- Ribeiro, F., Alves, A. J., Duarte, J. A., & Oliveira, J. (2010). Is exercise training an effective therapy targeting endothelial dysfunction and vascular wall inflammation? *International Journal of Cardiology*, 141(3), 214-221.

- Ribeiro, F., J. Alves, A., Teixeira, M., Ribeiro, V., A. Duarte, J., & Oliveira, J. (2009). Funcionalidade endotelial e aterosclerose: marcadores sanguíneos com utilidade clínica. *Rev Port Cardiol*, 28(10), 1121-1151.
- Roberts, C. K., Hevener, A. L., & Barnard, R. J. (2013). Metabolic Syndrome and Insulin Resistance: Underlying Causes and Modification by Exercise Training. *American Physiological Society*(3 (1)), 1-58.
- Saleh, R. (2015). Abdominal Obesity and Cardiovascular Disease. *Adv Obes Weight Manag Control*, 3 (2): 00046.
- Scherer, D. J., & Nicholls, S. J. (2015). Lowering triglycerides to modify cardiovascular risk: will icosapent deliver? *Vascular Health and Risk Management*(11), 203-209.
- Servey, J., & Stephens, M. (2016). *Cardiac Rehabilitation: Improving Function and Reducing Risk* (Vol. 94).
- Smith, S. C., Jr. (2007). Multiple Risk Factors for Cardiovascular Disease and Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 120(3), S3-S11.
- Spinar, J. (2012). Hypertension and ischemic heart disease *The Czech Society of Cardiology*, E433-E438.
- Stefani, L., & Galanti, G. (2017). Physical Exercise Prescription in Metabolic Chronic Disease. In B. Shen (Ed.), *Translational Informatics in Smart Healthcare* (pp. 123-141). Singapore: Springer Singapore.
- Talayero, B. G., & Sacks, F. M. (2011). The Role of Triglycerides in Atherosclerosis. *Curr Cardiol Rep*(13(6)), 544-552.
- Toth, P. P. (2004). High-Density Lipoprotein and Cardiovascular Risk. *Circulation*, 109(15), 1809-1812. doi:10.1161/01.cir.0000126889.97626.b8
- Turk-Adawi, K., Sarrafzadegan, N., & Grace, S. L. (2014). Global availability of cardiac rehabilitation. *Nat Rev Cardiol*, 11(10), 586-596.
- Varbo, A., & Nordestgaard, B. G. (2016). Remnant Cholesterol and Triglyceride-Rich Lipoproteins in Atherosclerosis Progression and Cardiovascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 36(11), 2133-2135.
- WHO. (2017). Cardiovascular diseases (CVDs). Retrieved from <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
- Wiesner, P., & Watson, K. E. (2017). Triglycerides: A reappraisal. *Trends in Cardiovascular Medicine*, 27(6), 428-432. doi:<https://doi.org/10.1016/j.tcm.2017.03.004>
- Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Rayner, M., & Townsend, N. (2017). European Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Network, Brussels*.
- Zahorska-Markiewicz, B. (2006). Metabolic effects associated with adipose tissue distribution. *Advances in Medical Sciences*, 51.